Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. H. Roemer

Die Wirkung buccaler Anwendung von Oxytocin im Wochenbett, insbesondere auf die Uterusinvolution

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
dem Fachbereich Klinische Medizin
der
Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Isolde Luhmer, geb. Schuler
aus Ennetach

1970

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. H. Roemer

Die Wirkung buccaler Anwendung von Oxytocin im Wochenbett, insbesondere auf die Uterusinvolution

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Isolde Luhmer, geb. Schuler
aus Ennetach

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan : Prof. Dr. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Dozent Dr. R. Blobel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Roemer

Fotodruck: Mikrokopie GmbH, 8 München 22, Bruderstraße 9

Inhaltsverzeichnis

Zur Physiologie des Wochenbetts	S. 1 - 6
Zur Pathologie des Wochenbetts	S. 7 - 9
Entstehung des Oxytocins	S. 10
Wirksamkeit des Oxytocins	S. 11 - 15
Resorption und Applikation synthetischen Oxytocins im Wochenbett	S. 15 - 17
Fragestellung	S. 18
Untersuchungsmethode	S. 20 - 23
Untersuchungen zur Methode	S. 24 - 26
Ergebnisse	S. 27 - 53
Diskussion	S. 54 - 59
Literaturverzeichnis	S. 60 - 68

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547609_0091

ZUR PHYSIOLOGIE DES WOCHENBETTS

Im Wochenbett erfolgt die Rückbildung der durch Schwangerschaft und Geburt umfassenden anatomischen und funktionellen Veränderungen. Die hormonelle Umstellung betrifft den gesamten Organismus. Vermehrte Gewebsflüssigkeit wird durch Niere und Transpiration ausgeschieden. Die Weitstellung des Darmes, der Nierenbecken und der Ureteren bildet sich zurück. Durch das Tiefertreten des Zwerchfells bedingt, wird die Atmung tiefer, die Pulsfrequenz kann sinken. Die schlaffen Bauchdecken mit der anfänglichen Rektusdiastase werden straffer, vor allem gewinnen Beckenboden und Damm ihre alte Festigkeit wieder.

Im Gegensatz zu der Involution des Uterus im Wochenbett steht die Evolution der Milchdrüsen. Sie wurden im Laufe der Schwangerschaft durch Differenzierung des Drüsengewebes (Mammogenese) auf ihre Funktion (Laktogenese) vorbereitet. Unmittelbar nach der Ausstoßung der Placenta wird die Milchsekretion induziert durch das Hypophysenvorderlappenhormon Prolaktin und durch Veränderungen im Steroidspiegel. Ihre

Aufrechterhaltung (Galaktopoese) hängt nicht nur von endokrinen, sondern vor allem von mechanischen und neuralen Faktoren ab: der Saugreiz des Kindes bewirkt die Galaktokinese, die Entleerung der Milch. Gleichzeitig werden durch den Saugakt nervöse Impulse ausgelöst, die eine vermehrte Ausschüttung des Oxytocins bewirken. Da das Oxytocin nicht nur die myoepithelialen Korbzellen in der Wand der Alveolen zur Kontraktion bringt, sondern ein wehenerregendes Hormon ist, fördert das Stillen im Wochenbett die Uterusinvolution.

Der Partus selbst, der plötzliche Ausfall der placentaren Hormonproduktion und die vermehrte Oxytocin-Ausschüttung des Hypophysenhinterlappens sind die auslösenden Faktoren der Uteruskontraktionen nach der Geburt. Besondere Bedeutung haben die rasch einsetzenden Muskelkontraktionen für die Blutstillung, vor allem für die Kompression der Venen, deren Wände wenig Eigenmuskulatur besitzen. Die Thrombosierung im Bereich der uterinen Wundfläche trägt zur Blutstillung bei.

Die Verkleinerung des Uterus, der nach Ausstoßung der Placenta durchschnittlich 1 kg wiegt, auf 60 - 80 gr Endgewicht erfolgt in den ersten Tagen nach der Geburt verhältnismäßig schnell und gut meßbar. Die Involution vollzieht sich in den folgenden Wochen in weit geringerem Maße und sistiert schließlich noch bevor der Uterus seine Größe, die er vor der Gravidität hatte, wieder voll erreicht hat. Der definitive Rückbildungszustand ist nach 6 - 8 Wochen erreicht.

Nach der Ausstoßung der Placenta hat die Wunde der Haftstelle auf der kontrahierten Uterusinnenfläche einen Durchmesser von ca 10 cm. Abgerissene Drüsenepithelien, die Stümpfe der Haftzotten und der Plazentarsepten mit den Gefäßen bilden die Wunden, die von den Fundi der Uterusdrüsen und von der Spongiosa aus reepithelialisiert werden. Zur Demarkation von Deziduaresten bildet sich ein Leukozytenwall. Er verhindert als immunologische Abwehrschranke das Eindringen von Keimen und reinigt die Wunde. Thromben werden aufgelöst oder organisiert.

Die Lochien entstehen als Wundflüssigkeit des ganzen puerperalen Genitaltraktes. Lochia c r u e n t a sind Blutig-hellrot, die Wunden sind in den ersten zwei Tagen noch frisch. Schon am 2. - 3. Tag wird der Wochenfluß durch Beimengung von Blutkoageln dunkelrot: Lochia r u b r a. Mit zunehmender Kontraktion und Thrombosierung der Gefäße am Ende der ersten Woche fließen die Lochia f u s c a ab, ein mehr bräunliches Wundsekret, dem Serum und Lymphozyten hauptsächlich beigemengt sind. Gegen Ende der 2. Woche wird der Ausfluß gelblich. Diese Lochia f l a v a enthalten kein Blut mehr, sondern Lymphozyten und abgestoßene nekrotische Zellen. Mit zunehmender Wundheilung wird auch die Menge der Lochien weniger und in der 3. Woche zeigen die Lochia a l b a eine weißlich-seröse Beschaffenheit. Sie versiegen in der 4. - 6. Woche ganz.

Wie bedeutsam die Kenntnis der puerperalen Wundheilung ist, zeigt die große Zahl wissenschaftlicher Untersuchungen, zu denen Semmelweis in der Mitte des 19. Jh. den Anstoß gegeben hat.

Nach der Geburt ist das cavum uteri keimfrei. A. Döderlein hat vor 80 Jahren als erster diese Behauptung mit Hilfe einfacher Untersuchungsmöglichkeiten aufgestellt. Wenn in den folgenden Jahrzehnten häufig die Keimbesiedelung des puerperalen Uterus als Norm aufgestellt wurde, so ist hierfür vor allem die mangelhafte Entnahmetechnik verantwortlich zu machen. Außerdem haben K. Thomsen und E. Fromm (Nr. 46) darauf hingewiesen, daß verschiedene bakteriologische und mikroskopische ethoden jeweils zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Auf einer Kultur konnten nur in 2% der Fälle die Keimhaltigkeit der Uteruslochien fieberfreier Wöchnerinnen nachgewiesen werden (anaerobe und hämolytische Streptokokken). Die Befunde in Nativpräparaten ergaben dagegen einen Keimgehalt bei 20% dieser Uteruslochien. Mikroskopisch zeigen alle Keime Zeichen einer vitalen Schädigung.

Die Ergebnisse von K.Thomsen (Nr. 45) zeigen, daß einerseits ein Ascendieren von Keimen nicht ausgeschlossen werden kann, andererseits die Bakterizide der Lochien und die phagozytierenden Leukozyten eine wirksame Keimabwehr bilden.

Das Scheidenmilieu der Milchsäure mit den Döderleinschen Bakterien wird beim Geburtsvorgang verwischt und zerstört. Der Schleimpfropf des Collum wird ausgestoßen, das alkalische Fruchtwasser, Blut und Gewebsflüssigkeit fließen durch die Vagina und hinterlassen ein leicht alkalisches Milieu. Hier siedeln sich Keime an, die im sauren Milieu nicht existieren konnten. Bis zum 12. Tag sind deshalb Bakterien im Lochialsekret nachzuweisen, die Lochien sind infektiös.

Der weitgehende Schutz gegen eine Aszension der Keime von Vulva und unterem Scheidendrittel ist durch den Lochialstrom gegeben. Dabei können verschiedene Angriffsmöglichkeiten zur Wirkung kommen. Im Wundsekret bilden die neutrophilen Leukozyten durch Phagozytose und durch ihren hohen Fermentgehalt an Proteasen und Oxydasen eine Abwehrschranke. Die Lymphozyten sind Träger von Antikörpern. Außerdem sind in den flüssigen Bestandteilen der Lochien Stoffe mit bakterizider Wirksamkeit enthalten.

ZUR PATHOLOGIE DES WOCHENBETTS

Die wichtigste Prophylaxe für alle Erkrankungen im Wochenbett ist die Hygiene, das Wissen um die Infektionsmöglichkeit im Wochenbett. Nur in extrem seltenen Fällen entsteht eine Endometritis puerperalis auf hämatogenem Wege, ausgehend von einem Eiterherd im Körper. So gut wie immer handelt es sich bei fieberhaften Erkrankungen im Wochenbett um exogene Infektionen.

Daneben kommt der Überwachung der physiologischen Rückbildungsvorgänge und der Stillleistung größte Bedeutung zu. Bei Einhaltung aller hygienischen Vorsichtsmaßnahmen ist eine regelmäßige und vollständige Entleerung der Brust die beste Mastitis-Prophylaxe. Außerdem wird über die Mechanik der Galaktokinese die Oxytocin-Ausschüttung vermehrt.

Die Wirksamkeit des Oxytocins auf die Kontraktion der Uterusmuskulatur ist eine Erklärung dafür, daß stillende Wöchnerinnen eine bessere Rückbildung des Uterus aufweisen.

Bei ungenügender Uterusrückbildung ist die Wundheilung gestört. Die Gefäße sind nicht genügend abgeklemmt und bluten weiter. Vor allem kann das Wundsekret schlecht abfließen, wenn sich die Uterusmuskulatur nicht kontrahiert: es kommt zum Lochialstau. Obgleich die Behauptung, daß Lochien ein ideales Nährmedium für Bakterien bieten, widerlegt ist, können die Uteruslochien doch infiziert werden, wenn sie keine - oder zu geringe - Abflußmöglichkeiten haben. Es entsteht die Endometritis puerperalis.

Der Uterus wird schmerzempfindlich, bei der Betastung tritt der Kantenschmerz auf. Je nach dem Ausmaß der Infektion kann eine Temperatursteigerung eintreten. Die Lochien werden übelriechend, sie nehmen einen foetiden Geruch an.

Ursache und Wirkung von Subinvolution und Infektion des Cavum uteri können aber auch vertauscht sein. Verbleibende Eihautfetzen und Plazentareste können zu Ausgangspunkten einer Infektion werden. Wird die Grenze des Endometriums überschritten und kommt es zur Myometri-

tis puerperalis, dann ist dadurch die Kontraktion der Uterusmuskulatur gehemmt. Die Infektion weitet sich lymphogen zur Parametritis puerperalis aus.

Auf canaliculärem Wege kann die Infektion des Endometriums über die Tube zu den Ovarien in das kleine Becken fortschreiten und schließlich zur Peritonitis führen.

Die am meisten gefürchtete Komplikation im Wochenbett ist die hämatogene Aussaat, die Puerperalsepsis.

OXYTOCIN : Entstehung des Oxytocins

Das uteruswirksame und galaktokinetisch stimulierende Oxytocin ist ein neurohypophysäres Hormon. Es wird, ebenso wie das blutdrucksteigernde und gefäßverengende Vasopressin im vorderen Teil des Hypothalamus gebildet, und im Axoplasma der Traktusfasern als Tropfen in den Hypophysenhinterlappen transportiert. Als Ausdruck der engen Wechselbeziehung zwischen dem Hypothalamus als der Reglerzentrale aller vegetativ-nervösen Vorgänge und der Hypophyse als Zentrum hormoneller Steuerung, hat Bargmann den Begriff des Zwischenhirnhypophysensystems geprägt.

Der Hypophysenhinterlappen ist somit nicht selbst Bildungsstätte von Hormonen. Er stellt nur ein Depot-Organ dar, von wo aus die Hormone als Glieder in den verschiedenen physiologischen Regulationsmechanismen an das Blut abgegeben werden.

Wirksamkeit des Oxytocins

Die Wirkung des Oxytocins auf die Brustdrüse und die Wirkung auf den Uterus beruhen muskelphysiologisch auf einem analogen Vorgang.

In der Brustdrüse führt Oxytocin zur Kontraktion der myoepithelialen Zellen, welche die Alveolen umfassen. Dadurch wird das Sekret in die Ausführungsgänge gepresst ("let-down-effect"). Im Gegensatz zu der laktopoetischen Wirkung des Prolaktins wird die Förderung der Laktation durch Oxytocin daher als galaktokinetische Wirkung bezeichnet.

Im Uterus bewirkt Oxytocin die Kontraktion der glatten Muskulatur und führt so zu Wehen. Die Wehenbereitschaft des Myometriums ist abhängig von der Oxytocinaseaktivität. Erst der gravide Uterus in den letzten Tagen der Gravidität beantwortet die Oxytocin-Zufuhr mit einer Steigerung des Tonus und der Bewegungsfrequenz.

Das elektrophysiologische Membranverhalten der glatten Muskelfasern des Uterus wird beson-

ders stark von dem jeweiligen Hormonspiegel der Oestrogene und Gestagene beeinflußt. Versuche am unbehandelten Uterus der kastrierten Ratte zeigen bei nur geringer Spontanaktivität nach Follikelhormonzufuhr Spitzenpotentiale von 10-fach höherer Größe und mit langgezogenen Kontraktionen. Eine Zufuhr von Progesteron bleibt ohne Wirkung. Beim Menschen nimmt die Uterusmuskulatur innerhalb der glatten Muskulatur dadurch eine Sonderstellung ein, daß sie ganz von Hormonen beherrscht wird. Progesteron und andere Gestagene mindern die Empfindlichkeit des Uterus für Oxytocin, während Östrogene die Reaktionsbereitschaft der Uterusmuskulatur für Oxytocin erhöhen.

Außer dieser hormonellen Wechselbeziehung zwischen Follikelhormon, Oxytocin und Progesteron, ist die Oxytocinase des Serums und der Erythrozyten ein Schutz für den graviden Uterus. Sie inaktiviert das Oxytocin durch Aufspaltung des Oxytocinringes. Die chemische Struktur der Oxytocinase ist noch nicht bekannt, E. Werle und K. Semm konnten sie aber aus dem Schwangerenserum elektrophoretisch isolieren. (Nr. 51, 52) Dabei handelt es sich um eine Peptidase, die

nicht nur im Serum, sondern auch in den Erythrozyten von Schwangeren nachgewiesen wurde - mit dem Unterschied, daß die Aktivität der Oxytocinase aus den Erythrozyten mit Metallkomplexbildnern nicht zu hemmen ist, während die Serumoxytocinase als ein spezifisches Protein nur in Verbindung mit 2-wertigen Metallen wirksam ist und durch Metallkomplexbildner wie Äthyldiamintetraacetat gehemmt wird.

Die Oxytocinase-Aktivität nimmt mit dem Alter der Schwangerschaft in genau bekanntem Maße zu, so daß sie im Augenblick des Partus ungefähr 60 mal so hoch ist, wie am Ende der 8. Schwangerschaftswoche. Mit enzymatischen Messungen der Oxytocinase-Aktivität haben E. Werle und K. Semm sogar eine Methode zur Schwangerschaftsdiagnose entwickelt, und schon ab dem 16. Tag nach der Konzeption das Alter der Frucht mit großer Sicherheit bestimmt. (Nr. 52). Nach der Geburt erfolgt ein Abfall des Oxytocinase-Spiegels bis zum völligen Verschwinden in der 3.-4. Woche post partum.

F.K. Beller und H. Schniz bestreiten 1960 die Richtigkeit dieser bisherigen Aussage über

die chemische Struktur der Oxytocinase und über ihre qualitative, vor allem aber ihre quantitative Beziehung zu dem Oxytocin. (Nr.3) Weil in der Schwangerschaft auch andere Peptidasen vermehrt im Blut auftreten, rechnen die Autoren mit der Möglichkeit einer ganzen Ferment-Gruppe mit gleicher biologischer Bedeutung. Außerdem haben F.K. Beller und H. Schniz mit Hilfe neuer fermentchemischer Meßmethoden einen Abfall der Oxytocin abbauenden Fermentaktivität kurz vor der Geburt beobachtet. (Nr. 3)

Das Zusammenwirken der genannten Faktoren gibt eine Erklärung der plötzlichen Wehenbereitschaft des Uterus in den letzten Tagen der Gravidität. Das Oxytocin wird während der Schwangerschaft zum größten Teil von der Oxytocinase inaktiviert, der Rest kann den Uterus nicht zu Wehen anregen, da dieser unter dem Einfluß des Progesterons und anderer Gestagene gegenüber Oxytocin desensibilisiert ist. Auch am Ende der Schwangerschaft und unter der Geburt inaktiviert die Oxytocinase das vermehrt ausgeschüttete Oxytocin zum größten Teil. Der Rest des aktiven Oxytocins trifft aber auf einen Uterus, der am Ende der Gravidität in steigendem Maße unter dem

Einfluß des Choriongonadotropins steht und dadurch sensibilisiert wird. Die Uterusmuskulatur reagiert mit peristaltischen Kontraktionen und Steigerung ihres Tonus.

Resorption und Applikation synthetischen Oxytocins im Wochenbett.

Du Vigneaud und seine Mitarbeiter haben 1953 das Oxytocin in reiner Form isoliert, seine chemische Struktur entdeckt und das Oktapeptid voll synthetisch hergestellt.

Die genaue Dosierung des vollsynthetischen oxytocischen Hypophysenhinterlappenhormons Syntocinon^{R} erfolgt entweder in Internationalen Einheiten oder in Voegtlin-Einheiten: 1 I.E. = 1 V.E. = diejenige Menge wehenerregenden Hormons, die am isolierten Uterushorn des juvenilen Meerschweinchens ebenso wirkt, wie 0,5 mg des internationalen Standardtrockenpulvers.

Auf oralem Wege ist das Syntocinon^{R} unwirksam. Das Oktapeptid wird im Verdauungskanal

durch Trypsin, Erepsin und andere Peptidasen inaktiviert, nicht aber durch Pepsin. Auch die Tyrosinase zerstört die biologische Aktivität des Oxytocins.

Verschiedene parenterale Verabreichungsmöglichkeiten sind gebräuchlich: subcutane, intramuskuläre und intravenöse Injektionen werden rasch wirksam. Doch verschwindet das Syntocinon^{R} innerhalb weniger Stunden vollständig aus dem Blut. Zu 30% wird es mit dem Harn ausgeschieden, der Rest wird von der Oxytocinase fermentativ abgebaut. Deshalb stellt die Tropfinfusion mit Syntocinon^{R} und einstellbarer Tropfenzahl pro Zeiteinheit die optimale Methode zur kontrollierten Syntocinon^{R}-Behandlung dar.

Auf der Suche nach einfacheren Applikationsmöglichkeiten wurde der Syntocinon^{R}-Nasenspray und die Syntocinon^{R}-Buccaltablette entwickelt. Sowohl die Nasenschleimhaut als auch die Mundschleimhaut resorbieren das Syntocinon^{R}. Jedoch ergeben sich hier folgende Nachteile: der Nasenspray kann, je nach Körperhaltung der Patientin, an der hinteren Pharynxwand hinunterlaufen und

Schluckreflex auslösen. Dadurch wird eine exakte Dosierung unmöglich. Als Nebenwirkungen bei höherer Dosierung sind Schleimhautreizung und Tränenfluß bekannt.

Die Syntocinon^{R}-Buccaltablette als orale Anwendungsform des synthetischen Oxytocins bringt für die Patientin keinerlei Nebenwirkungen. Eine Tablette wird mit der Zunge oder dem Finger in die rechte oder linke Backentasche oberhalb der oberen Molaren gebracht und bleibt dort bis zur vollständigen Resorption durch Gingiva und Mundschleimhaut 30 - 90 Minuten liegen.

Die Firma Sandoz stellt Syntocinon^{R}-Buccaltabletten mit verschiedenem Gehalt an Syntocinon^{R} her: 1 Tablette à 200 I.E.
1 Tablette à 100 I.E.
1 Tablette à 10 I.E.

FRAGESTELLUNG

Um einer Subinvolution des Uterus wirksam zu begegnen, werden bisher Secale-Präparate im Wechsel mit Spasmolytica und Hypophysenhinterlappen-Extrakten verabreicht. Alle drei Medikamente müssen mehrmals in zeitlich festgelegten Abständen intravenös oder intramuskulär injiziert werden.

Die folgende Untersuchung soll zeigen, ob das synthetische Oxytocin in Form von Syntocinon^{R}-Buccaltabletten den materiellen und personellen Aufwand, der bisher eingesetzt wurde, ersetzen kann.

Im einzelnen wurde geprüft:

a) Ob eine bestehende Subinvolution mit Syntocinon^{R}-buccal beseitigt werden kann.

b) Ob Syntocinon^{R}-buccal, wenn es prophylaktisch gegeben wird, einer Subinvolution wirksam vorbeugt.

c) Bei Frauen, deren Lochien einen foetiden Geruch hatten wurde geprüft, ob die Syntocinon^{R}-Buccaltabletten über eine bessere Uteruskontraktion zur Selbstreinigung des cavum uteri beitragen.

UNTERSUCHUNGSMETHODE

Zur Objektivierung der Wirkungsweise von Syntocinon^{R}-Buccaltabletten wurde ein doppelter Blindversuch durchgeführt.

Die Firma Syndoz stellte dazu 8 Röhrchen mit je 100 Tabletten zur Verfügung. Die Röhrchen waren mit dreistelligen Ziffern bezeichnet:

011	033
012	034
022	044
023	045

Alle Tabletten sahen gleich aus. Die Hälfte der Röhrchen enthielt aber eine Placebo-Charge, die andere Hälfte enthielt Syntocinon^{R}-Buccaltabletten à 100 I.E.

Damit beide Präparate etwa gleichmäßig verteilt wurden, bekamen diejenigen Frauen, die an einem geradzahligen Datum entbunden wurden, Tabletten aus einem Röhrchen mit gerader Ziffer, diejenigen mit ungeradzahligem Entbindungsdatum bekamen Tabletten aus einem Röhrchen mit ungerader Ziffer. Für jede Frau wurde ein Erhebungsbogen angefertigt und die Nummer des Röhrchens vermerkt.

In einem geschlossenen Umschlag, der nur im Notfall zu öffnen war, standen die Nummern der Placebo-Tablettenröhrchen und der Syntocinon^{R}-Tablettenröhrchen verzeichnet. Der Umschlag wurde erst nach vollständig abgeschlossener Untersuchung geöffnet, um die Ergebnisse statistisch auswerten zu können.

Praktisch wurde so verfahren: Bei Beginn der Behandlung wurde der Fundusstand des Uterus gemessen in cm über dem oberen Symphysenrand. Außerdem wurden Geruch, Konsistenz und Farbe der Lochien vermerkt. Daraufhin bekam die Patientin zunächst 1/2 Tablette, die sie unter genauer Anweisung oberhalb der oberen Molaren in eine Backentasche legte. Eine Stunde später sollte die Patientin die andere Hälfte der Tablette in die Backentasche legen. Nach einer weiteren Stunde wurde wieder die Höhe des Uterusstandes gemessen und die Beschaffenheit der Lochien kontrolliert.

Im Abstand von 24 Stunden erfolgt dieselbe Medikation und die Prüfung der Uterusgröße und der Lochien noch einmal.

Nach 2 Tagen war die Behandlung abgeschlossen. Die Patientin hatte entweder 2 Falsum-Präparate oder pro Tag 100 I.E. Syntocinon^{R}-buccal bekommen. Am 3. Tag wurde lediglich Fundusstand und Lochialsekret kontrolliert.

Bei der Verabreichung von Syntocinon^{R}-Buccaltabletten an 270 Wöchnerinnen hat sich ein sehr schwieriges praktisches Problem ergeben: es hat sich nämlich gezeigt, daß ein beachtliches Maß an Konzentration erforderlich ist, einen Fremdkörper für längere Zeit im Munde zu belassen, ohne daran zu lutschen oder vermehrten Speichelfluß zu entwickeln. Obwohl in jedem Fall eine ausführliche Erklärung und Anweisung vorausgegangen ist, Ausländerinnen mit großen Sprachschwierigkeiten gar nicht in die Untersuchungsreihe aufgenommen wurden, ist es mit Sicherheit in einer unkontrollierbaren Zahl von Fällen dazu gekommen, daß die Tablette bald gelutscht oder geschluckt wurde und somit ohne Wirkung blieb. Das ist für die Interpretation der Versuchsergebnisse von Bedeutung.

ERHEBUNGSBOGEN

Name: Präparat Nr:

Alter: Laufende Nr:

Para: Krankenblatt Nr:

Entbindungsdatum:

Krankheitsanamnese:

Besonderheiten: Cardio-vasculäre Erkrankungen / Leberkrankheiten / Renale Erkrankungen / Diabetes mellitus / Gestose.

Periode: regelmäßig / unregelmäßig / Besonderheiten.

Frühere Schwangerschaften:

Abortus (Ursache)

Frühgeburt (Ursache)

Totgeburt (Ursache)

Geburten (Verlauf, Wehenschwäche, Besonderheiten)

Geburt:

Errechneter Termin: (Übertragung/Frühgeburt)

Geburtsgewicht:

Verlauf: Spontan

Geburtsdauer

Komplikationen

Befund:

Konstitutionstyp: Gewicht: Größe:

Temperatur:

Blutdruck:

Lochien:	Konsistenz	Farbe	Geruch	Fundus-stand in cm über Symphyse
1.Tag p.p.				
2.Tag p.p.				
3.Tag p.p.				
4.Tag p.p.				
5.Tag p.p.				
6.Tag p.p.				

Stillen:

Voll Milchmenge

Initiale Hypogalaktie Secundäre Hypogalaktie

Untersucht wurden insgesamt 270 Wöchnerinnen.

Die Aufteilung erfolgt in drei Gruppen:

Subinvolution des Uterus bei 58 Frauen,

Prophylaktische Behandlung bei 142 Frauen,

Foetider Lochien-Geruch bei 70 Frauen.

UNTERSUCHUNGEN ZUR METHODE

Gruppe I: SUBINVOLUTIO UTERI

Um die Involution der Uterusmuskulatur genau zu verfolgen und um die Diagnose der Subinvolution exakt stellen zu können, müssen folgende Punkte beachtet werden:

1. Nach Angaben mancher Lehrbücher wird der Fundusstand in den ersten Tagen nach der Geburt vom Nabel aus gemessen. Wie ungenau diese Messungen sein müssen, beweisen folgende Zahlen. Bei 270 Frauen, von denen keine kleiner als 1.50m und keine größer als 1.80m war, wurde der Abstand zwischen Nabel und oberem Symphysenrand gemessen.

Er betrug 10 - 12 cm bei 22 Frauen (8,14%)
13 - 14 cm bei 97 Frauen (33,92%)
15 - 16 cm bei 107 Frauen (36,63%)
17 - 18 cm bei 38 Frauen (14,07%)
19 - 20 cm bei 6 Frauen (2,22%)

Der Abstand zwischen Nabel und Symphyse schwankt zwischen 10 und 20 cm. Daraus wird klar ersichtlich, daß die wahre Höhe des Fundusstandes nur vom oberen Symphysenrand aus gemessen werden kann.

Bei 100 Frauen wurde mit "falscher" Meßmethode (Querfinger unter dem Nabel) eine Subinvolution diagnostiziert. Verglichen mit den gewonnenen Normalwerten und gemessen in cm über oberem Symphysenrand waren davon nur 58 echte Subinvolutionen.

2. Wenn die Höhe des Fundusstandes durch Auflegen der Hand gemessen wird und nach der Breite von Querfingern angegeben wird, so ist das nur sinnvoll, wenn immer ein und dieselbe Person mißt. Denn die Breite der Hand und der Finger differiert von einem zum andern beträchtlich und kann nie ein genaues Maß sein.

3. Vor jeder Messung sollte die Harnblase entleert werden, denn eine volle Blase kann einen höheren Fundusstand vortäuschen. Auch ein voller Darm kann die Palpation des Uterus erschweren.

Für die Messung unwesentlich ist die Tatsache, daß die cranialste Wölbung des Uterus, die man durch die Bauchdecken tastet, fälschlicherweise als Fundus uteri bezeichnet wird. Denn kurz nach der Geburt fällt der Uterus in

eine Anteflexio-Stellung und der Fundus zeigt nach ventral-caudal. Was man als cranialsten Punkt tastet und als Fundus uteri bezeichnet, ist die höchste Stelle der dorsalen Uteruswand.

Gruppe II: PROPHYLAXEN

Um möglichst viele Frauen im doppelten Blindversuch mit Syntocinon^{R}-Buccaltabletten behandeln zu können, wurden auch diejenigen Frauen in die Untersuchungsreihen aufgenommen, die in der Klinik rein prophylaktisch mit Methergin^{R}-Tropfen behandelt worden wären.

Die 100 prophylaktisch behandelten Fälle setzen sich zusammen aus:

a) Frauen, die mehr als 2 mal geboren habe.
b) Frauen, deren Kinder bei der Geburt mehr als 4 000 Gramm gewogen haben.
c) Fälle mit manueller Placentalösung, oder bei denen es fraglich war, ob Eihautreste in utero zurückgeblieben waren.

ERGEBNISSE

I. Versuchsplan:

Untersuchung von 270 Patienten der Universitäts-Frauenklinik Tübingen. Behandlung mit Syntocinon^{R}- Buccaltabletten bzw. Placebo. Interindividueller Vergleich der Versuchsergebnisse nach verschiedenen Fragestellungen aufgeschlüsselt.

II. Statistische Auswertung: Für die statistische Auswertung danke ich Herrn Wolf D. Oswald, der im Auftrag der Firma Sandoz AG die Auswertung der Erhebungsbögen vorgenommen hat.

Die statistische Auswertung stützt sich auf die von dem Untersucher vorgenommenen Häufigkeits-Auszählungen (Randlochkarten), sowie auf Angaben der Originalprotokolle. Zur Prüfung statistischer Unterschiede zwischen den einzelnen Verteilungen wurden zwei Verfahren herangezogen:

a. $2\text{-}I$-Test nach Kullback bei Häufigkeitsverteilungen zur Prüfung der Signifikanz der Verteilungsunterschiede unter Erwartung einer durch die Randsummen vorgegebenen Gleichverteilung.

b. t-Test (bei Annahme heterogener Varianzverteilung) zur Prüfung der Signifikanz von Mittelwertsunterschieden.

Die Ergebnisse (unterschiedliche Häufigkeitsverteilung bzw. Mittelwertsdifferenzen) können als überzufällig, d.h. gesichert gelten, wenn das Signifikanzniveau 5% oder weniger beträgt (zweiseitige Fragestellung!). Größere Wahrscheinlichkeiten als 5% (10%, 20% usw) dürfen nur als Tendenz interpretiert werden.

Die bei einer Spezialfrage vorgenommenen Korrelationen erfolgten nach cos Pi (tetrachorisch), da die Voraussetzungen zur Annahme einer kontinuierlichen Verteilung der Meßwerte nicht als gegeben angenommen werden konnten.

An Abkürzungen werden verwendet:

S : Syntocinongruppe

MW : Mittelwert

abs. : Häufigkeit der Patienten

in% : Häufigkeit der Patienten in Prozent der jeweiligen Gruppe

P : Placebogruppe

s : Streuung der Meßwerte

III. Beziehungen zwischen Fundusstand, Fundusänderungen und Medikation

Tabelle 1: Vergleich des abs. Fundusstandes zwischen Verum- und Placebo

	Syntocinongruppe (insges.134)		Placebogruppe (insges.113)		Differenz	Signifikanz
	MW	s	MW	s	MW	P
1.Tag:						
1.Messung	12.51	1.52	12.86	1.89	-0.35	10%
2.Messung	11.61	2.49	12.16	2.16	-0.55	10%
Differenz 1 minus 2	0.89	1.12	0.68	1.15	0.21	30%
2.Tag:						
1.Messung	10.71	2.38	11.15	1.91	-0.44	10%
2.Messung	10.18	2.45	10.72	2.04	-0.54	10%
Differenz 1 minus 2	0.51	0.89	0.42	0.76	0.09	-
Differenz 1.Tag(2.) minus 2.Tag(2.)	1.41	1.45	1.44	1.38	-0.03	-
3.Tag:						
1.Messung	9.41	2.40	10.02	1.78	-0.61	2%
Differenz 2.Tag(2.) minus 3.Tag(1.)	0.76	1.17	0.73	1.18	0.03	-
Signifikanztest: t-Test						

Der Vergleich des absoluten Fundusstandes zwischen Verum- und Placebo-Gruppe ergab nur am 3. Tag post partum ein gesichertes Ergebnis zugunsten der Verum-Gruppe: der Fundusstand war um 0,61 cm niedriger als bei der Placebo-Gruppe. Signifikanz-Niveau von 2%. Alle anderen Messungen zeigen nur eine geringe Tendenz zugunsten der Verum-Gruppe.

Tabelle 2: Differenzierung der Abnahmehäufigkeiten Senkung des Fundus: 1. Tag

		Fundussenkung in cm						Personen
		-1	-2	-3	-4	-5	-6	insgesamt
S	abs.	37	23	16	3	0	0	79
	in %	46.8	29.1	20.3	3.8	0	0	100.0
P	abs.	28	16	7	4	0	0	55
	in %	50.9	29.1	12.7	7.3	0	0	100.0
Keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede Mittelwert der Senkung: S: 1.81 P: 1.76								

Die Höhe des Fundusstandes, gemessen in cm über dem oberen Symphysenrand, hat am 1. Tag p.p. innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung von Syntocinon^{R} um 1,81 cm abgenommen, nach Verabreichung von Placebo um 1,76 cm abgenommen. Es besteht somit kein signifikanter Unterschied zwischen Syntocinon^{R}-Gruppe und Placebo-Gruppe.

Tabelle 3: Differenzierung der Abnahmehäufigkeiten Senkung des Fundus zw. 1. u. 2. Tag

		Fundussenkung in cm						Personen
		-1	-2	-3	-4	-5	-6	insges.
S	abs.	30	22	11	5	2	1	71
	in %	42.3	31.0	15.5	7.0	2.8	1.4	100.0
P	abs.	33	22	14	1	1	2	73
	in %	45.2	30.1	19.2	1.4	1.4	2.7	100.0
Keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede								
Mittelwert der Senkung: S: 2.01								
P: 1.92								

Die Höhe des Fundusstandes, gemessen in cm über der Symphyse, hat zwischen dem 1. und 2. Tag p.p. nach Verabreichung von Syntocinon^{R} um 2,01 cm abgenommen, nach Verabreichung von Placebo um 1,92 cm abgenommen. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Syntocinon-Gruppe und Placebo-Gruppe.

Tabelle 4: Differenzierung der Langzeitwirkungen
Verlauf des Fundus: 2. Tag

	Fundussenkung in cm						Personen insgesamt
	-1	-2	-3	-4	-5	-6	
S abs.	33	16	6	1	0	0	60
S in %	55.0	30.0	13.3	1.7	0	0	100.0
P abs.	32	8	6	0	0	0	46
P in %	69.6	17.4	13.0	0	0	0	100.0
signifikant auf dem 10% Niveau (χ^2-Test)							
Mittelwerte der Senkung: S: 1.60							
P: 1.43							

Die Höhe des Fundusstandes, gemessen in cm über der Symphyse, hat am 2. Tag p.p. innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung von Syntocinon^{R} um 1,60 cm abgenommen, nach Verabreichung von Placebo um 1,43 cm abgenommen. Das Signifikanzniveau von 10% zeigt keine sichere Differenz an, sondern darf nur als Tendenz interpretiert werden.

Tabelle 5: Differenzierung der Abnahmehäufigkeiten Senkung des Fundus zw. 2.u.3. Tag

		Fundussenkung in cm						Personen
		-1	-2	-3	-4	-5	-6	insgesamt
S	abs.	33	16	10	5	1	0	65
	in %	50.8	24.6	15.4	7.7	1.5	0	100.0
P	abs.	38	10	9	0	1	0	58
	in %	65.5	17.2	15.5	0	1.8	0	100.0

Signifikant auf dem 10% Niveau (2-$\hat{T}$-Test)

Mittelwerte der Senkung: S: 1.85

P: 1.55

Die Höhe des Fundusstandes, gemessen in cm über der Symphyse, hat zwischen dem 2. und 3. Tag p.p. nach Verabreichung von Syntocinon^{R} um 1,85 cm abgenommen, nach Verabreichung von Placebo um 1,55 cm abgenommen. Das Signifikanzniveau von 10% darf nur als Tendenz, nicht als gesicherte Differenz gedeutet werden.

IV. Zusammenhang zwischen Lochiengeruch und Behandlung

Tabelle 6: Lochiengeruch und Behandlung: 1.Tag

		Lochien		Personen
		ohne Geruch	foetide	insgesamt
S	abs.	103	43	146
	in %	70.5	29.5	100.0
P	abs.	97	27	124
	in %	78.2	21.8	100.0
Keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede				

Am 1. Tag p.p. unterscheidet sich der Geruch der Lochien 2 Stunden nach Verabreichung von Syntocinon^{R} nicht von der Placebo-Gruppe, es besteht keine Signifikanz.

Tabelle 7: Lochiengeruch und Behandlung: 2.Tag

		Lochien		Personen
		ohne Geruch	foetide	insgesamt
S	abs.	110	36	146
	in %	75.3	24.7	100.0
P	abs.	101	23	124
	in %	81.5	18.5	100.0
Keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede				

Der Geruch der Lochien am 2. Tag p.p.zeigt zwischen Verum- und Placebo-Gruppe keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede.

Tabelle 8: Lochiengeruch und Behandlung: 3.Tag

		Lochien		Personen
		ohne Geruch	foetide	insgesamt
S	abs.	121	15	136
	in %	89.0	11.0	100.0
P	abs.	102	14	116
	in %	88.0	12.0	100.0
Keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede				

Der Geruch der Lochien am 3. Tag p.p. zeigt zwischen Verum- und Placebo-Gruppe keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede.

V. Zusammenhänge zwischen Stillen und Hypogalaktie bezüglich Fundusstand

Tabelle 9: Fundusänderungen in Beziehung zur Stillfähigkeit.
Fundus 1.Tag
P und S zusammengefasst

Stillen		Fundusänderung in cm		Personen
		+/0/-1	-2 u.mehr	insgesamt
voll	abs.	157	55	212
	in %	74.1	25.9	100.0
nicht	abs.	29	13	42
	in %	69.0	31.0	100.0
Keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede				

Nicht Stillen: initiale und secundäre Hypogalaktie

Placebo-Gruppe und Syntocinon-Gruppe werden zusammengefasst, um eine Beziehung zwischen Fundusstand und Stillfähigkeit zu untersuchen.
Am 1. Tag p.p. unterscheidet sich die Fundusänderung derjenigen Wöchnerinnen, die voll stillen konnten nicht signifikant von der Fundusänderung bei initialer und secundärer Hypogalaktie.

Tabelle 10: Fundusänderungen in Beziehung zur Stillfähigkeit
Fundusänderung zw. 1. u. 2. Tag
P und S zusammengefasst

Stillen		Fundusänderung in cm		Personen
		+/0/-1	-2 u. mehr	insgesamt
voll	abs.	143	69	212
	in %	67.5	32.5	100.0
nicht	abs.	33	9	42
	in %	78.6	21.4	100.0
keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede				

Nicht Stillen: Initiale und secundäre Hypogalaktie

Auch zwischen 1. und 2. Tag p.p. unterscheidet sich der Fundusstand derjenigen Wöchnerinnen, die voll stillen konnten nicht signifikant von der Fundusänderung bei initialer und secundärer Hypogalaktie.

Tabelle11: Fundusänderungen in Beziehung zur Stillfähigkeit
Fundusänderung 2. Tag
P und S zusammengefasst

Stillen		Fundusänderung in cm		Personen insgesamt
		+/0/-1	-2 u. mehr	
voll	abs.	183	29	212
	in %	86.3	13.7	100.0
nicht	abs.	33	9	42
	in %	78.6	21.4	100.0
Signifikant auf dem 10% Niveau ($2-\hat{1}$-Test)				

Nicht Stillen: Initiale + secundäre Hypogalaktie

Die Fundusänderung in Beziehung zur Stillfähigkeit am 2. Tag p.p. zeigt: Es besteht kein gesicherter Zusammenhang zwischen Fundusänderung und Stillfähigkeit. Die Signifikanz auf dem 10% Niveau zeigt nur eine Tendenz an, daß bei voller Stillfähigkeit der Fundusstand schneller tiefer tritt als bei Wöchnerinnen mit primärer oder secundärer Hypogalaktie.

Tabelle 12: Fundusänderungen in Beziehung zur Stillfähigkeit
Fundusänderung zw. 2.u.3.Tag
P und S zusammengefasst

Stillen		Fundusänderung in cm		Personen
		+/0/-1	-2 u.mehr	insgesamt
voll	abs.	151	61	212
	in %	71.2	28.8	100.0
nicht	abs.	33	9	42
	in %	78.6	21.4	100.0
Keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede				

Nicht Stillen: Initiale und secundäre Hypogalaktie

Zwischen dem 2. und 3. Tag p.p. unterscheidet sich die Fundusänderung derjenigen Wöchnerinnen, die voll stillen konnten nicht signifikant von der Fundusänderung bei initialer und secundärer Hypogalaktie.

Tabelle 13: Fundusänderungen zwischen Stillern und Nichtstillern in der Syntocinongruppe
Fundusänderungen 1. Tag

Stillen		Fundusänderung in cm		Personen
		+/0/-1	-2 u.mehr	insgesamt
voll	abs.	80	33	113
	in %	70.8	29.2	100.0
nicht	abs.	15	9	24
	in %	62.5	37.5	100.0
Keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede				

Nicht Stillen: Initiale + secundäre Hypogalaktie

In der Syntocinongruppe besteht am 1. Tag p.p. zwischen Stillfähigkeit und Fundusänderung kein gesicherter Zusammenhang.

Tabelle 14: Fundusänderungen zwischen Stillern und Nichtstillern in der Syntocinongruppe
Fundusänderungen zwischen 1.u.2.Tag

Stillen		Fundusänderung in cm		Personen
		+/0/-1	-2 u.mehr	insgesamt
voll	abs.	78	35	113
	in %	69.0	31.0	100.0
nicht	abs.	19	5	24
	in %	79.2	20.8	100.0
Keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede				

Nicht Stillen: Initiale + secundäre Hypogalaktie

In der Syntocinongruppe besteht, gemessen an der Fundusveränderung zwischen 1. und 2. Tag p.p. kein gesicherter Zusammenhang zwischen Stillfähigkeit und Fundusänderung.

Tabelle 15: Fundusänderungen zwischen Stillern und Nichtstillern in der Syntocinongruppe
Fundusänderungen 2. Tag

Stillen		Fundusänderung in cm		Personen
		+/0/-1	-2 u.mehr	insgesamt
voll	abs.	93	20	113
	in %	82.3	17.7	100.0
nicht	abs.	18	6	24
	in %	75.0	25.0	100.0
Keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede				

Nicht Stillen: Initiale + secundäre Hypogalaktie

In der Syntocinongruppe besteht am 2. Tag p.p. zwischen Stillfähigkeit und Fundusänderung kein gesicherter Zusammenhang.

Tabelle 16: Fundusänderungen zwischen Stillern und Nichtstillern in der Syntocinongruppe
Fundusänderungen zwischen 2.u.3.Tag

Stillen		Fundusänderung in cm		Personen
		+/0/-1	-2 u.mehr	insgesamt
voll	abs.	79	34	113
	in %	69.9	30.1	100.0
nicht	abs.	16	8	24
	in %	66.7	33.3	100.0
keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede				

Nicht Stillen: Initiale + secundäre Hypogalaktie

In der Syntocinongruppe besteht, gemessen an der Fundusveränderung zwischen 2. und 3. Tag p.p. kein gesicherter Zusammenhang zwischen Stillfähigkeit und Fundusänderung.

Tabelle 17: Fundusänderungsunterschiede zwischen S und P bei Vollstillern
Fundusänderungen 1. Tag

		Fundusänderung in cm		Personen
		+/0/-1	-2 u.mehr	insgesamt
S	abs.	80	33	113
	in %	70.8	29.2	100.0
P	abs.	77	22	99
	in %	77.8	22.2	100.0
Keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede				

Am 1. Tag p.p., gemessen 2 Stunden nach Verabreichung der Präparate, weist bei voller Stillfähigkeit die Fundusänderung der Syntocinon-Gruppe und die Fundusänderung der Placebo-Gruppe keine gesicherte Differenz auf.

Tabelle 18: Fundusänderungsunterschiede zwischen S und P bei Vollstillern
Fundusänderungen zw. 1.u.2.Tag

		Fundusänderung in cm		Personen
		+/0/-1	-2 u.mehr	insgesamt
S	abs.	78	35	113
	in %	69.0	31.0	100.0
P	abs.	65	34	99
	in %	65.6	34.4	100.0
Keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede				

Bei voller Stillfähigkeit zeigt die Fundusänderung zwischen 1. und 2. Tag p.p. keine Differenz zwischen Syntocinon-Gruppe und Placebo-Gruppe.

Tabelle 19: Fundusänderungsunterschiede zwischen S und P bei Vollstillern
Fundusänderungen 2. Tag

		Fundusänderung in cm		Personen
		+/0/-1	-2 u.mehr	insgesamt
S	abs.	93	20	113
	in %	82.3	17.7	100.0
P	abs.	90	9	99
	in %	90.9	9.1	100.0
Signifikant auf dem 5% Niveau (2-$\hat{I}$-Test)				

Bei voller Stillfahigkeit, gemessen am 2. Tag p.p., unterscheidet sich der Fundusstand beider Gruppen signifikant auf dem 5% Niveau: In der Syntocinon-Gruppe ist der Fundusstand bei 17,7% der Patientinnen um 2 cm und mehr gesunken. In der Placebo-Gruppe ist der Fundusstand nur bei 9,1% der Patientinnen um 2 cm und mehr gesunken.

Tabelle 20: Fundusänderungsunterschiede zwischen S und P bei Vollstillern
Fundusänderungen zw. 2. u. 3. Tag

		Fundusänderung in cm		Personen
		+/0/-1	-2 u.mehr	insgesamt
S	abs.	79	34	113
	in %	70.0	30.0	100.0
P	abs.	72	27	99
	in %	72.7	27.3	100.0
Keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede				

Bei voller Stillfähigkeit zeigt die Fundusänderung zwischen 2. und 3. Tag p.p. keine Differenz zwischen Syntocinon-Gruppe und Placebo-Gruppe.

VI. Zusammenhänge zwischen Milchmenge und Fundusstand 4. Tag

Tabelle 21: Mittlerer Fundusstand am 4. Tag nach der Entbindung bei unterschiedlicher Milchmenge

		Fundusstand 4.Tag		Personen
		MW	s	insgesamt
Syntocinon	bis 200 ccm (MW 130.50)	10.30	2.05	60
	über 200 ccm (MW 276.43)	9.87	1.75	56
Placebo	bis 200 ccm (MW 123.90)	10.63	2.25	50
	über 200 ccm (MW 294.21)	9.58	1.94	57

Signifikanzen (t-Test): Der Mittelwertsunterschied zwischen den beiden Syntocinongruppen (bis 200 ccm und über 200 ccm) ist auf dem 20% Niveau signifikant.

Der Mittelwertsunterschied zwischen den beiden Placebo-Gruppen (bis 200 ccm und über 200 ccm) ist auf dem 5% Niveau signifikant. Die Differenzen zwischen dem S und P bis 200 ccm und zwischen S und P über 200 ccm sind dagegen zufälliger Natur.

Die Syntocinon-Gruppe weist nur eine geringe Tendenz dahingehend auf, daß der Fundusstand am 4. Tag p.p. bei einer täglichen Milchmenge von über 200 ccm niedriger ist als bei einer täglichen Milchmenge von weniger als 200 ccm.

Die Placebo-Gruppe weist am 4. Tag p.p. einen gesicherten Zusammenhang auf zwischen tägl. Milchmenge von über 200 ccm und niedrigerem Fundusstand als bei tägl. Milchmenge von weniger als 200 ccm. Das Signifikanzniveau beträgt 5%.

VII. Zusammenhänge zwischen Geburtsgewicht und Fundus 4. Tag

Tabelle 22: Mittlerer Fundusstand am 4. Tag nach der Entbindung bei unterschiedlichem Geburtsgewicht

Geburtsgewicht		Fundusstand 4. Tag		Personen
		MW	s	insgesamt
bis 2 500 (MW S: 1990 g) (MW P: 2134 g)	S	9.50	2.78	4
	P	11.40	3.26	5
2501 g bis 4000 g (MW S: 3367 g) (MW P: 3663 g)	S	9.97	2.05	104
	P	10.34	1.97	97
4001 g u.mehr (MW S: 4213 g) (MW P: 4547 g)	S	10.93	1.68	15
	P	10.50	2.92	10

Signifikanzen (t-Test): Der Mittelwertsunterschied zwischen S und P in der Gruppe bis 2 500 g und in der Gruppe über 4 000 g ist nicht signifikant. Die Signifikanz der Differenz in der Gruppe 2 501 g bis 4 000 g beträgt 20%.

Bei einem Geburtsgewicht von 2 501 - 4 000 g hat die Syntocinon-Gruppe am 4. Tag p.p. nur eine geringe Tendenz zu einem niedrigeren Fundusstand als die Placebo-Gruppe.

VIII. Zusammenhänge zwischen Geburtenzahl und Fundus 4. Tag

Tabelle 23: Mittlerer Fundusstand am 4. Tag nach der Entbindung bei unterschiedlicher Geburtenzahl

		Fundusstand 4. Tag		Personen
		MW	s	insgesamt
Para I	S	10.16	2.18	39
	P	9.92	1.97	31
Para II/III	S	10.09	1.94	59
	P	10.52	2.20	62
Para IV...	S	9.91	2.22	29
	P	10.51	2.26	19

Signifikanzen (t-Test): Der Mittelwertsunterschied zwischen S und P bezüglich Para I ist rein zufällig. Die Differenzen zwischen S und P bezüglich Para II/III und Para IV sind auf dem 20% Niveau signifikant.

In der Syntocinongruppe haben die II.- und Mehr-Para am 4. Tag p.p. nur eine geringe Tendenz zu einem niedrigeren Fundusstand als die II.- und Mehr-Para der Placebo-Gruppe.

IX. Verhältnis Körperfülle zu Fundus 4. Tag

Die folgenden Berechnungen stützen sich auf einen als Körperfülle bezeichneten Index aus Körpergröße : Gewicht.

Tabelle 24: Mittlerer Fundusstand am 4. Tag p.p. bei unterschiedlicher Körperfülle

Körperfülle	Fundusmittelwert 4.Tag		Personen insgesamt	
	S	P	S	P
bis 1.5	-	12.0	-	1
bis 2.0	10.5	11.2	15	24
bis 2.5	10.2	10.2	86	56
bis 3.0	9.5	9.0	13	21
über 3.0	-	10.0	-	1

Die dargestellten Fundusmittelwerte unterscheiden sich zwischen S und P nicht signifikant (t-Test)
Zum Verständnis der Tabelle sei noch angemerkt, daß sich die Körperfülle umgekehrt zur metrischen Höhe des Index verhält.

Der korrelative Zusammenhang (cos Fi) zwischen Körperfülle (Index umgedreht!) und dem Fundusstand am 4. Tag beträgt

$$r_{tet} = + 0.24$$

Damit wird eine geringe Tendenz zum Ausdruck gebracht, daß mit zunehmender Körperfülle eine Fundusvergrößerung eintritt (vgl. auch Tab.24).

X. Verhältnis Körperfülle zu Geburtsdauer

Die folgenden Berechnungen stützen sich auf einen als Körperfülle bezeichneteten Index aus Körpergröße : Gewicht.

Tabelle 25: Mittlere Geburtsdauer bei unterschiedlicher Körperfülle

Körperfülle	Mittlere Geburtsdauer	Personen insgesamt
bis 1.5	4.0	1
bis 2.0	6.8	40
bis 2.5	6.2	144
bis 3.0	7.1	34
über 3.0	4.0	1

Signifikante Unterschiede zwischen den mittleren Geburtszeiten und der Körperfülle ließen sich nicht nachweisen (t-Test).

Der korrelative Zusammenhang zwischen Körperfülle (Index umgedreht!) und der Geburtsdauer beträgt:

$$r_{tet} = - 0{,}05$$

Es besteht somit kein Zusammenhang.

DISKUSSION

Wert der Methode.

Die Bedeutung des Oxytocins als wehenstimulierendes und laktokinetisch wirksames Hormon gab Anlass zur Entwicklung verschiedener Applikationsformen.

Die intravenöse Infusion ist heute noch die gebräuchlichste Applikationsart. Sie ist wegen ihrer genauen Dosierungsmöglichkeit vor allem zur Geburtseinleitung bei zu erwartenden Komplikationen des Geburtsverlaufs unübertroffen. [Vahrson und Bailer (Nr.50), Böckler und Ritzel (Nr.6).] Die damit verbundene Unannehmlichkeit ist vor allem die Immobilisierung der Patientin, außerdem ist der praktische und personelle Aufwand erheblich, der zur Überwachung und Einstellung der Tropfenzahl erforderlich ist. Lechner und Leinzinger (Nr.17) Bösch (Nr.7), Rauter, Rockenschaub, Wassak (Nr.28)

Die intramuskuläre Injektion ist in ihrer Anwendung einfacher als der Dauertropf. Weil

aber die einmal verabreichte Menge nicht mehr unwirksam gemacht werden kann, ist eine genaue Dosierung schwierig.

Dosierungsschwierigkeiten entstenen auch bei der Resorption durch die Nasenschleimhaut. Der Nasenspray kann Schluckreflex auslösen, wenn er an der hinteren Pharynxwand herunterläuft, bei höherer Dosierung kann es zu Schleimhautreizung und Tränenfluß kommen. Doch hat sich der Syntocinon^{R}-Spray zur Verhütung einer Stauungsmastitis bewährt. Baumgarten (Nr.1), Beller und Schniz (Nr.3).

Die praktischen Vorteile der buccalen Applikation sind erheblich. Der personelle Aufwand ist gering, die Patientin kann sich ungehindert bewegen, die Dosierung ist regulierbar. Die Resorption durch die Wangenschleimhaut kann durch Ausspucken der Tablette sofort unterbrochen werden. Allerdings muß bei der Verabreichung von Syntocinon^{R}-Buccaltabletten ein Verständnis der Patientin dafür vorausgesetzt werden, daß die Tablette wirklich in der Backentasche belassen wird, nicht gelutscht oder ge-

schluckt wird. Die Resorptionszeit schwankt zwischen 30 und 90 Minuten. Nebenwirkungen sind keine aufgetreten.

Wert der Behandlung.

Die günstige Beeinflussung von Uterusinvolution und Laktation durch Syntocinon^{R}-Buccaltabletten wird von zahlreichen Autoren bestätigt. Urbatus (Nr.49) verabreichte täglich 10 Minuten vor dem Stillen eine Syntocinon^{R}-Buccaltablette mit 10 I.E. und konnte neben einer verbesserten Uterusinvolution eine Vorverlegung des Laktationseintritts vor allem bei Mehrgebärenden, sowie eine wirksame Prophylaxe von Stauungen in der Brustdrüse nachweisen. Dabei erfolgte keine Steigerung der Milchmenge. Die Wirkung auf den Lochiengeruch blieb aus. Bösch (Nr.7) verabreichte nur am 1. Tag p.p. 10 Minuten vor jedem Stillen eine Syntocinon^{R}-Buccaltablette von 10 I.E. und erzielte damit uneinheitliche Resultate. Die Milchleistung wurde nicht gesteigert, dagegen wurde die Uterusinvolution gebessert.

Stamm und Jahn (Nr.43) verwendeten Syntocinon^{R}-Buccaltabletten 5 mal täglich à 10 I.E. im Vergleich mit Methergin zur Beschleunigung der Uterusinvolution und Verbesserung der Milchaustreibung. Dabei entsprach der uteruskontrahierende Effekt des Syntocinons^{R} ungefähr dem des Methergins^{R}, die laktokinetische Wirkung war gegenüber dem Methergin^{R} besser. Auch Monnier (Nr.23) stellte einen günstigen Einfluß von Syntocinon^{R}-Buccaltabletten (5 mal täglich 20 I.E.) auf die Laktation fest, der bei Verabreichung von Methergin ausblieb.

Seassaro (Nr.38) betont die Wichtigkeit frühzeitiger Anwendung von Syntocinon^{R}-buccal als Galaktokineticum vor allem bei Frauen mit Stillschwierigkeiten. Ebenso berichtet Baumgarten (Nr.1) über die Möglichkeit der Laktationsförderung mit Syntocinon^{R}-Buccaltabletten (am 6. Tag p.p. 5 mal 10 I.E.) bei schmerzhaftem Milcheinschuß und beginnender Stauung der Brustdrüsen.

In der vorliegenden Untersuchungsreihe von 270 Wöchnerinnen konnte in einem doppelten Blindversuch gezeigt werden, daß nach Gabe von insgesamt 200 I.E. Syntocinon^{R}-buccal an 2 aufeinanderfolgenden Tagen der Fundusstand am 3. Tag p.p. niedriger war als bei der Placebo-Gruppe. Die Selbstreinigung des cavum uteri über eine bessere Uteruskontraktion konnte - geprüft am Geruch des Lochialsekrets - nicht beeinflußt werden. Am 2. Tag p.p. war bei voller Stillfähigkeit der Fundusstand niedriger als bei initialer oder secundärer Hypogalaktie. Dabei stand der Fundus in der Syntocinongruppe niedriger als in der Placebogruppe.

Schlußfolgerung.

Die Wirksamkeit von Syntocinon^{R}-Buccaltabletten im Wochenbett wurde in einer Untersuchungsreihe von 270 Wöchnerinnen der Universitäts-Frauenklinik Tübingen geprüft. In einem doppelten Blindversuch wurde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen 2 mal je 50 I.E. Syntocinon^{R}-buccal bzw. eine Placebo-Charge im Abstand von

2 Stunden verabreicht. Die Syntocinon-Gruppe zeigte eine bessere Uterusinvolution als die Placebo-Gruppe. Der Geruch foetider Lochien konnte mit Syntocinon^{R}-Buccaltabletten nicht beeinflußt werden. Ein niedriger Fundusstand ging parallel mit voller Stillfähigkeit und war in der Syntocinon-Gruppe häufiger als in der Placebo-Gruppe. Es ist daher angezeigt, diese einfache Applikationsform der transmucal resorbierbaren Syntocinon^{R}-Buccaltablette anzuwenden, um Subinvolutionen im Wochenbett zu verhüten oder ihnen wirksam zu begegnen.

Anmerkung:

Die Syntocinon^{R}-Buccaltabletten sowie die Placebo-Tabletten wurden freundlicherweise von der Firma Sandoz AG zur Verfügung gestellt. Mein besonderer Dank gilt Herrn Wolf D. Oswald, der im Auftrag der Firma Sandoz AG, Nürnberg, die statistische Auswertung der Erhebungsbögen vorgenommen hat.

LITERATURVERZEICHNIS

1) Baumgarten, K.
Möglichkeiten der Laktationsförderung.
Gebh. u. Frauenheilk. 6, 489-496 (1964).

2) Bayer, R., Hoff, F.
Die Bedeutung der nervösen Steuerung der menschlichen Gebärmutter für die Schwangerschaft und den Geburtsverlauf.
Arch. Gyn. 180, 143-146 (1951).

3) Beller, F.K., Schniz, H.
Quantitative Probleme der Oxytocin-Inaktivierung.
Gebh. u. Frauenheilk. 20,1, 563-569 (1960).

4) Berger, M.
Transbukkale Anwendung von Oxytocin (Syntocinon^{R}) und eines Oxytocin-Derivates (Desamino-oxytocin = ODA 914-Sandoz).
Schweizer. Rundschau f. Med. 17, 588-594 (1968).

5) Böckler, H.
Die bukkale Anwendung von Desamino-Oxytocin in der Geburtshilfe.
Gebh.u.Frauenheilk. 28, 934-941 (1968).

6) Böckler, H. und Ritzel,G.
Klinische Erfahrungen mit Syntocinon-Buccaltabletten.
Zentralbl. f. Gyn. 90, 163-168 (1968).

7) Bösch, K.F.
Praktische Erfahrungen mit der buccalen Anwendung von Oxytocin unter der Geburt und im Wochenbett.
Gynaecologia 161, 200-204 (1966).

8) Bucher, O.
Histologie und Mikroskopische Anatomie des Menschen.
3. Aufl. ,535-540 (1962).

9) Crevoisier, P. und Berger, M.
Uterotrope Wirkung von Desamino-oxytocin (ODA 914) bei peroraler Anwendung.
Schweiz. Rundschau f. Med. 17, 578-587 (1968).

10) Döderlein, A.
Über das Vorkommen von Spaltpilzen in den Lochien des Uterus und der Vagina gesunder und kranker Wöchnerinnen.
Arch. Gyn. 31, 3 (1887)

11) v. Fekete, K.
Beiträge zur Physiologie der Gravidität.
Acta Endocrin. 7, 364-369.

12) Helwig, B.
Moderne Arzneimittel.
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft M.B.H.
Stuttgart, 1074 (1967).

13) Henatsch, H.D.
Allgemeine Elektrophysiologie der erregbaren Strukturen. Lehrbuch der Physiologie des Menschen.
Hrsg. H.U. Rosemann, Bd II, 614-628 (1962).

14) Käser, O., Friedberg, V., Ober, K.G., Thomsen,K. Zander, J.
Gynäkologie und Geburtshilfe.
Bd II: Schwangerschaft und Geburt (1967).

15) Knaus, H.
Zur Anatomie, Physiologie und Klinik der Uterusmuskulatur.
Zeitschr. f. Gebh. und Gyn. 129, 122-139 (1948).

16) Labhardt, A.
Anatomie und Physiologie des Wochenbettes.
Biologie und Pathologie des Weibes.
Hersg. L. Seitz, A. Amreich.
Gebh. Bd 3, 547-623 (1952).

17) Lechner, G. und Leinzinger, E.
Transbukkale Geburtseinleitung und Wehenstimulierung.
Wiener Med. Wochenschr. 25/26, 576-578 (1966).

18) Martius, H.
Lehrbuch der Geburtshilfe, 6. Aufl. (1964).

19) Werz, K.W.
Grundlagen der Pharmakologie.
9. Aufl.,211 (1965).

20) v. Mikulicz-Radecki, F.
Geburtshilfe in Praxis und Klinik.
7. Aufl. (1966).

21) Miloševič, B.(Jugoslawien)
Die Anwendung von Syntocinon buccal in der Geburtshilfe.
Acta med. Mediana 6, 13 - 14 (1967).

22) Möller, K.O.
Pharmakologie.
5. Aufl. 558-563, (1965).

23) Monnier, A (Frankreich)
Wirkungsweise von Syntocinon und einem Mutterkornalkaloid bei Wöchnerinnen.
Schweiz. med. Wschr. 96, 468-471 (1966).

24) Naeslund, J. Snellmann, O.
Untersuchungen über die Contraktilität im Corpus, Isthmus und in der Cervix unter normalen Verhältnissen und während der Schwangerschaft und der Entbindung.
Arch. Gyn. 180, 137-142 (1951).

25) Napp, J.H.
Hormone in Geburtshilfe und Frauenheilkunde.
Klinik und Therapie der Nebenwirkungen (1960).

26) Peter, A., Moeseritz, E.
Ergebnisse quantitativer Keimbestimmung aus dem Uterussekret im fieberfreien Wochenbett.
Arch. Gyn. 194, 510-532 (1961).

27) Pschyrembel, W.
Praktische Geburtshilfe.
11. Aufl. (1966).

28) Rauter, B., Rockenschaub, A. und Susanne Wassak
Geburtseinleitung durch buccale Verabreichung von Syntocinon.
Wiener klin. Wschr. 5, 87-89, (1967).

29) Rimbach, E.
Enzymatologie der Geburtshilfe.
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena (1960).

30) Rodrigues, O. (Lima)
Wirkung von buccalem Syntocinon auf die Laktation und die postpartale Uterusinvolution.
An. bras. Ginec. 64, 199-207 (1967).

31) Schmid, H.H.
Pathologie und Therapie der Nachgeburtsperiode und Spätblutungen im Wochenbett.
Biologie und Pathologie des Weibes.
Herausg. L. Seitz, A. Amreich.
Gebh. Bd 3,785-901 (1953).

32) Schneider, M.
Einführung in die Physiologie des Menschen.
15. Aufl.,427-431 (1964).

33) Schottmüller, H.
Die puerperale Sepsis und ihre Behandlung im Lichte der bakteriologischen Forschung.
Klin. Wschr. 9,1, 23-27 und 75-79 (1930).

34) Schottmüller, H. Bingold, K.
Die septischen Erkrankungen.
Handbuch der Inneren Medizin.
Bd. II, 882-907 (1925).

35) Schultz, W.
Erkennung und Behandlung des Puerperalfiebers.
Zeitschr. f. Gebh. u. Gyn. 129, 22-45 (1948).

36) Schultz, W.
Bakteriologie und Lochien.
Arch. Gyn. 195, 126-137 (1961).

37) Schwalm, H., Cretius, K., Lange, G.
Die contraktilen Proteine (Actin-Myosin) im Uterusmuskel.
Arch. Gyn. 185, 527-544 (1955).

38) Seassaro, E. (Italien)
Milchstauung. Prophylaxe und Therapie mit Galaktokineticis.
Minerva ginec. 19, 400-403 (1967).

39) Semm, K.
Die klinische Bedeutung der Oxytocinasebestimmung.
Klin. Wschr. 33, 816-818 (1955).

40) Sigwart, W.
Das Wochenbettfieber.
Biologie und Pathologie des Weibes.
Herausg. L. Seitz, A. Amreich.
Gebh. Bd. 3, 785-901 (1953).

41) Smorodinzeff, A.A., Weitz, F.S.
Über die bakterizide Fähigkeit des Blutes im Puerperium.
Arch. Gyn. 141, 633-643 (1930).

42) Smorodinzeff, A.A., Dertschinsky, G.D. Wygodskaja, J.G.
Neue Ergebnisse auf dem Gebiet der Bakteriologie des Uterus und der Vagina im Puerperium.
Arch. Gyn. 159, 155-165 (1935).

43) Stamm, H. und Jahn, V.
Transbuccale Medikation mit Syntocinon sub partu und im Wochenbett.
Schweizer. Rundschau f. Med. 36,1015-1019 (1966).

44) Stieve, H.
Muskulatur und Bindegewebe in der Wand der menschlichen Gebärmutter außerhalb und während der Schwangerschaft, während der Geburt und des Wochenbettes.
Zeitschr. f. mikroskop.-anatom. Forschung 17, 371-518 (1929).

45) Thomsen, K.
Über den Keimgehalt und die biologische Funktion des Lochialsekrets.
Habilitationsschrift, Hamburg 1952.

46) Thomsen, K., Fromm, E.
Der Keimgehalt des Cavum Uteri im Wochenbett.
Arch. Gyn. 177, 111-148 (1950).

47) Thümmel, E. und Stubbe, E.
Klinische Erfahrungen mit der Anwendung von Oxytocin-Bukkaltabletten in der Geburtshilfe.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 29, 653-660 (1969).

48) Tscherne, E.
Zur Frage der Keimfreiheit der Uterushöhle im normalen Wochenbett.
Zblt. Gyn. 62,3, 2306-2315 (1938).

49) Urbatus, W.
Oxytocin-Buccaltabletten bei Wöchnerinnen.
Schweizer. Med. Wschr. 41, 1373-1378 (1965).

50) Vahrson, H. und Bailer, P.
Orale oder parenterale Applikation von Oxytocin zur Geburtseinleitung.
Ärztliche Praxis 44, 2648-2650 (1969).

51) Werle, E. und Semm, K.
Aktivitätsbestimmung der Serum-Oxytocinase als Schwangerschaftsnachweis.
Klin. Wschr. 29, 544-545 (1959).

52) Werle, E. und Semm, K.
Methode zur Schwangerschaftsbestimmung mit Bestimmung des Alters der Frucht.
Arch. Gyn. 187, 106-111 (1955).

53) Werle, E. Effkemann, G.
Über die Oxytocinase-abbauende Fähigkeit des Schwangerenblutes.
Arch. Gyn. 171, 286-290 (1941).

54) Wespi, H.J. und Rehsteiner, H.P.
Erfahrungen mit Syntocinon- und ODA-Buccaltabletten.
Gynaecologia 162, 414-418 (1966).

55) Zilliacus, H.
Physiologische und pathologische Involution und Klinik der Involution.
Arch. Gyn. 195, 91-113 (1961).

56) Zweifel, A.
Die Bakteriologie des Wochenbettes.
Handbuch der Gebh. Hersg. A. Döderlein.
Verlag J.F. Bargmann (1920).

Lebenslauf

Am 9.6.1939 wurde ich, Isolde Luhmer, geb. Schuler in Ennetach, Kreis Saulgau als drittes Kind des Oberstudienrats Karl Schuler und seiner Ehefrau Berta, geb. Meboldt, geboren. 1950 zogen wir nach Trossingen und von dort acht Jahre später nach Rottweil a.N.

Nach vier Volksschuljahren in Ennetach besuchte ich das Progymnasium in Trossingen und das Droste-Hülsnoff-Gymnasium in Rottweil, wo ich 1959 das Abitur ablegte. Von 1959 bis Juli 1962 studierte ich an der Kirchenmusikschule in Eßlingen a.N. mit dem Abschluß der B-Prüfung.

Von 1962 bis 1969 studierte ich an der Universität Tübingen Medizin. Ich legte im Herbst 1963 die naturwissenschaftliche, im Herbst 1965 die ärztliche Vorprüfung ab. Im Februar 1969 bestand ich das medizinische Staatsexamen.

Tegernheim, im Mai 1970

Isolde Luhmer, geb. Schuler